

08.10.2004

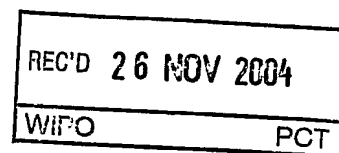
日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 0 月 1 0 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 3 5 1 8 7 2  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 3 - 3 5 1 8 7 2 ]



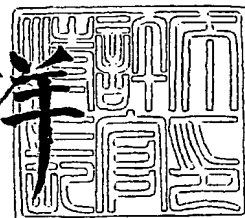
出 願 人            協和醗酵工業株式会社  
Applicant(s):        富士写真フイルム株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 1 月 1 2 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



出証番号    出証特 2 0 0 4 - 3 1 0 2 3 2 0

【書類名】 特許願  
【整理番号】 A31663M  
【提出日】 平成15年10月10日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07D285/12  
A61K 31/433 ADU

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 村形 力

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 網城 宣善

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 中井 龍一郎

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 仲野 智久

【特許出願人】  
【識別番号】 000001029  
【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

【特許出願人】  
【識別番号】 000005201  
【氏名又は名称】 富士写真フイルム株式会社

【代理人】  
【識別番号】 110000109  
【氏名又は名称】 特許業務法人特許事務所サイクス  
【代表者】 今村 正純

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 170347  
【納付金額】 21,000円

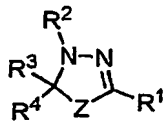
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1  
【包括委任状番号】 0205141

【書類名】 特許請求の範囲

**【請求項 1】**

### 一般式 (I)

【化1】



( I )

く式中、Zは硫黄原子、または $-S(=O)-$ を表し、 $R^1$ は置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、 $R^2$ は、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、 $-C(=W)R^6$  [式中、Wは酸素原子または硫黄原子を表し、 $R^6$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-NR^7R^8$  (式中、 $R^7$ および $R^8$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または $R^7$ と $R^8$ が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、 $-OR^9$  (式中、 $R^9$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または $-SR^{10}$  (式中、 $R^{10}$ は前記の $R^9$ と同義である) を表す] を表し、

R<sup>3</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

R<sup>4</sup>は、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、

または  $R^3$  と  $R^4$  が一緒になって  $-(CR^{11A}R^{11B})_{m1}-Q-(CR^{11C}R^{11D})_{m2}-$  [式中、 $Q$  は単結合、置換もしくは非置換のフェニレンまたはシクロアルキレンを表し、 $m1$  および  $m2$  は同一または異なって  $0 \sim 4$  の整数を表すが、 $m1$  と  $m2$  は同時に  $0$  とはならず、 $R^{11A}$ 、 $R^{11B}$ 、 $R^{11C}$  および  $R^{11D}$  は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、 $-OR^{12}$  [式中、 $R^{12}$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-CONR^{7A}R^{8A}$  (式中、 $R^{7A}$  および  $R^{8A}$  は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または  $R^{7A}$  と  $R^{8A}$  が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、 $-SO_2NR^{7B}R^{8B}$  (式中、 $R^{7B}$  および  $R^{8B}$  はそれぞれ前記の  $R^{7A}$  および  $R^{8A}$  と同義である)

または $-COR^{13}$ （式中、 $R^{13}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）を表す]、 $-NR^{14}R^{15}$  [式中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは

は非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-\text{COR}^{16}$  (式中、 $\text{R}^{16}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアリールアミノを表す) または $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$  (式中、 $\text{R}^{17}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表すか、または $\text{R}^{14}$ と $\text{R}^{15}$ が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する] または $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$  (式中、 $\text{R}^{18}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表すか、または $\text{R}^{11\text{A}}$ と $\text{R}^{11\text{B}}$ もしくは $\text{R}^{11\text{C}}$ と $\text{R}^{11\text{D}}$ と一緒にあって酸素原子を表し、 $m_1$ または $m_2$ が2以上の整数であるとき、それぞれの $\text{R}^{11\text{A}}$ 、 $\text{R}^{11\text{B}}$ 、 $\text{R}^{11\text{C}}$ および $\text{R}^{11\text{D}}$ は同一でも異なってもよく、隣接する二つの炭素原子に結合する $\text{R}^{11\text{A}}$ 、 $\text{R}^{11\text{B}}$ 、 $\text{R}^{11\text{C}}$ および $\text{R}^{11\text{D}}$ はそれぞれ一緒にあって結合を形成してもよい] を表す>で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【請求項2】

$\text{R}^3$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基であり、 $\text{R}^4$ が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基であるか、または $\text{R}^3$ と $\text{R}^4$ と一緒にあって $-(\text{CR}^{11\text{A}}\text{R}^{11\text{B}})_{m_1}-\text{Q}-(\text{CR}^{11\text{C}}\text{R}^{11\text{D}})_{m_2}-$  (式中、 $\text{Q}$ 、 $\text{R}^{11\text{A}}$ 、 $\text{R}^{11\text{B}}$ 、 $\text{R}^{11\text{C}}$ 、 $\text{R}^{11\text{D}}$ 、 $m_1$ および $m_2$ はそれぞれ前記と同義である) を表す請求項1記載の抗腫瘍剤。

【請求項3】

$\text{R}^4$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである請求項1記載の抗腫瘍剤。

【請求項4】

$\text{R}^4$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である請求項1または2記載の抗腫瘍剤。

【請求項5】

$\text{R}^4$ が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のチエニルである請求項1または2記載の抗腫瘍剤。

【請求項6】

$\text{R}^3$ が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項1～5のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

【請求項7】

$\text{R}^3$ が置換低級アルキルである請求項1～5のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

【請求項8】

$\text{R}^3$ と $\text{R}^4$ と一緒にあって $-(\text{CR}^{11\text{A}}\text{R}^{11\text{B}})_{m_1}-\text{Q}-(\text{CR}^{11\text{C}}\text{R}^{11\text{D}})_{m_2}-$  (式中、 $\text{Q}$ 、 $\text{R}^{11\text{A}}$ 、 $\text{R}^{11\text{B}}$ 、 $\text{R}^{11\text{C}}$ 、 $\text{R}^{11\text{D}}$ 、 $m_1$ および $m_2$ はそれぞれ前記と同義である) を表す請求項1記載の抗腫瘍剤。

【請求項9】

$\text{R}^3$ と $\text{R}^4$ と一緒にあって $-(\text{CH}_2)_{m_1}-\text{Q}-(\text{CH}_2)_{m_2}-$  (式中、 $\text{Q}$ 、 $m_1$ および $m_2$ はそれぞれ前記と同義である) を表す請求項1記載の抗腫瘍剤。

【請求項10】

Qが置換もしくは非置換のフェニレンである請求項8または9記載の抗腫瘍剤。

【請求項11】

R<sup>1</sup>が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項1～10のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

【請求項12】

R<sup>1</sup>が置換もしくは非置換のアリールである請求項1～10のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

【請求項13】

R<sup>1</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキニルである請求項1～10のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

【請求項14】

R<sup>2</sup>が-C(=W)R<sup>6</sup>(式中、WおよびR<sup>6</sup>はそれぞれ前記と同義である)である請求項1～13のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

【請求項15】

R<sup>6</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである請求項14記載の抗腫瘍剤。

【請求項16】

R<sup>6</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項14記載の抗腫瘍剤。

【請求項17】

Wが酸素原子である請求項14～16のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

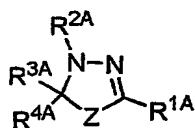
【請求項18】

請求項1～17のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するM期キネシンイージー5(Eg5)阻害剤。

【請求項19】

一般式(IA)

【化2】



(IA)

<式中、Zは前記と同義であり、

R<sup>1A</sup>は、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R<sup>1A</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基であるとき、R<sup>2A</sup>およびR<sup>3A</sup>はそれぞれ前記のR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>と同義であり、R<sup>4A</sup>は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

R<sup>1A</sup>が置換もしくは非置換のアリールであるとき、R<sup>2A</sup>は-C(=W)R<sup>6</sup>(式中、WおよびR<sup>6</sup>はそれぞれ前記と同義である)を表し、R<sup>3A</sup>は-NHSO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>[式中、R<sup>19</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、または-NR<sup>7D</sup>R<sup>8D</sup>(式中、R<sup>7D</sup>およびR<sup>8D</sup>はそれぞれ前記のR<sup>7A</sup>およびR<sup>8A</sup>と同義である)]または-NR<sup>7E</sup>R<sup>8E</sup>(式中、R<sup>7E</sup>およびR<sup>8E</sup>はそれぞれ前記のR<sup>7A</sup>およびR<sup>8A</sup>と同義である)で置換された低級アルキルを表し、R<sup>4A</sup>は前記のR<sup>4</sup>と同義である>で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項20】

R<sup>1A</sup>が置換もしくは非置換のアリールである請求項19記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項21】

R<sup>1A</sup>が置換もしくは非置換のフェニルである請求項19記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項22】

R<sup>1A</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキニルである請求項19記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項23】

R<sup>4A</sup>が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項19～22のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項24】

R<sup>4A</sup>が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のチエニルである請求項19～22のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項25】

請求項19～24のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項26】

請求項19～24のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するM期キネシンイージーファイブ（Eg5）阻害剤。

【請求項27】

請求項19～24のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する細胞増殖に関わる疾患の治療剤。

【請求項28】

請求項19～24のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】チアジアゾリン誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する細胞増殖に関わる疾患、例えば腫瘍、再狭窄、心肥大、免疫疾患などの治療および/または予防剤などに関する。

【背景技術】

【0002】

臨床上重要な抗癌剤であるビンカルカロイド類やタキサン類などの薬剤は微小管と結合し、微小管を構造ユニットとする紡錘体の機能を阻害する作用を有している。紡錘体機能は細胞分裂時（細胞周期M期）における中心体の局在や染色体の正確な分離に必須であり、その機能の阻害は、正常な細胞分裂を阻害し癌細胞に細胞死を誘導することが知られている [バイオケミカル・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.)、263巻、p. 398 (1999年)]。

【0003】

微小管はM期紡錘体の構成分子としてだけでなく、細胞形態の維持や細胞内物質輸送および神経線維の軸索輸送にも関わっているため、微小管作用性の抗癌剤は癌細胞に作用するだけでなく正常細胞に対しても副作用を及ぼす。例えば、微小管作用薬に特徴的な副作用として、神経線維の軸索輸送の阻害による末梢神経障害が臨床上問題となっている。したがって、微小管以外の、細胞周期M期における紡錘体機能制御に重要な分子に作用し、既存の微小管作用性抗癌剤と同様に紡錘体機能を阻害する薬剤は、既存抗癌剤に見られる微小管作用に由来する上記副作用を回避した新しい抗癌剤になると期待される。

【0004】

M期キネシンはM期紡錘体制御に関わる蛋白質であり、細胞周期のM期進行において必須の役割を担っている。これら蛋白質は、ATP加水分解により生じたエネルギーを利用して、微小管に沿って蛋白質を移動させる機能を有しており、一般に「分子モーター」と呼ばれる機能蛋白質の一群である。M期においては、紡錘体の伸長と維持および紡錘体極と呼ばれる構造体形成に深く関わっており、さらに紡錘体微小管に沿った染色体の移動を通して、正しい細胞分裂の進行を制御している。

【0005】

M期キネシンイージーファイブ (Eg5) は、進化上保存されたサブファミリーを形成するM期キネシンの一つである。Eg5はホモ四量体の双極性分子であって、2本の同じ向きの微小管を架橋して+（プラス）端方向へ移動させ、逆平行に並んだ2本の微小管の間でスライディングを起こし、微小管の-（マイナス）端同士を遠ざけることで、紡錘体極を分離し、双極性の紡錘体構造の形成に関与することが知られている。このようなEg5の機能については、抗体導入実験や特異的阻害剤を用いたヒト細胞の解析から明らかにされている [セル (Cell)、83巻、p. 1159 (1995年)、ジャーナル・オブ・セル・バイオロジー (J. Cell Biol.)、150巻、p. 975 (2000年)、実験医学、17巻、p. 439 (1999年)]。

【0006】

ヒトEg5の遺伝子は1995年にクローニングされ、昆虫細胞を用いた全長のヒトEg5組換え蛋白質の発現とそれを利用した機能解析が報告されている [セル (Cell)、83巻、p. 1159 (1995年)]。遺伝子はGenBank accession number: X85137, NM004523, U37426として公的データベースに登録されている。ヒトEg5と相同性が高いアフリカツメガエル由来のEg5を用いた解析 [プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシーズ・オブ・ユエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、96巻、p. 9106 (1999年)、バイオケミストリー (Biochemistry)、3

5巻、p. 2365 (1996年)]と同様の手法を用い、大腸菌にて発現したヒトEg5のN末端部分を利用し、Eg5に関する生化学的解析および結晶構造解析が報告されている [ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biological Chemistry)、276巻、p. 25496 (2001年)、ケミストリー・バイオロジー (Chemistry & Biology)、9巻、p. 989 (2002年)]

。

#### 【0007】

ヒト正常組織におけるEg5の発現は、精巣や胸腺などに限定されることが知られており、また、癌患者組織を解析した結果より、ヒトEg5は非癌部に比べ癌部において高い発現を示すことが報告されている [プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ユエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、99巻、p. 4465 (2002年)、US6414121B1]。

#### 【0008】

以上のように、M期キネシンEg5は新規M期作用薬の標的分子として重要であり、その阻害剤は細胞増殖に関わる疾患 (例えば、腫瘍、再狭窄、心肥大、関節炎、免疫疾患など) の治療剤として有望であると考えられる [国際公開第01/98278号、国際公開第02/56880号、国際公開第02/57244号、トレンドズ・イン・セル・バイオロジー (Trends in Cell Biology)、12巻、p. 585 (2002年)]。

#### 【0009】

ヒトEg5酵素阻害活性を示す化合物としては、モナスタロール (Monastrol) [サイエンス (Science)、286巻、p. 971 (1999年)]、キナゾリン誘導体 (国際公開第01/98278号)、フェナチアジン誘導体 (国際公開第02/057244号)、トリフェニルメタン誘導体 (国際公開第02/056880号)、ジヒドロピリミジン誘導体 (国際公開第02/079149号、国際公開第02/079169号) などが報告されている。

#### 【0010】

チアジアゾリン誘導体としては、転写因子スタット6 (STAT6) 活性化阻害活性やインテグリンのアンタゴニスト作用を有するものが知られている (特開2000-229959号、特許文献1参照)。また、抗菌活性、ACE阻害活性などを有するものも知られている (国際公開第93/22311号、特開昭62-53976号、ジャーナル・オブ・バングラディッシュ・ケミカル・ソサエティ (J. Bangladesh Chem. Soc.))、5巻、p. 127 (1992年))。さらに、抗腫瘍活性を有するものも知られている [国際公開第03/051854号、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.))、44巻、p. 4416 (2001年)]。

#### 【0011】

また、2位にアルキニル基または芳香族複素環基を有するチアジアゾリン誘導体 (特許文献1参照) および2位にアリール基を有するチアジアゾリン誘導体 (特許文献2参照) が知られている。

【特許文献1】国際公開第01/56994号パンフレット

【特許文献2】特開2000-159756号公報

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0012】

本発明の目的は、チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する細胞増殖に関わる疾患、例えば腫瘍、再狭窄、心肥大、免疫疾患などの治療および/または予防剤を提供することにある。また別の目的は、上記の細胞増殖に関わる疾患の治療に有用なチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供することにある。

#### 【課題を解決するための手段】



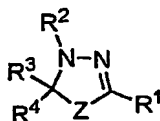
## 【0013】

本発明は、以下の(1)～(28)に関する。

## (1) 一般式(I)

## 【0014】

## 【化1】



(I)

＜式中、Zは硫黄原子、または $-S(=O)-$ を表し、 $R^1$ は置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、 $R^2$ は、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、 $-C(=W)R^6$ 〔式中、Wは酸素原子または硫黄原子を表し、 $R^6$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-NR^7R^8$ （式中、 $R^7$ および $R^8$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または $R^7$ と $R^8$ が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する）、 $-OR^9$ （式中、 $R^9$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）または $-SR^{10}$ （式中、 $R^{10}$ は前記の $R^9$ と同義である）を表す〕を表し、

## 【0015】

$R^3$ は、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

$R^4$ は、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、

## 【0016】

または $R^3$ と $R^4$ が一緒になって $-(CR^{11A}R^{11B})_{m1}-Q-(CR^{11C}R^{11D})_{m2}-$ 〔式中、Qは単結合、置換もしくは非置換のフェニレンまたはシクロアルキレンを表し、 $m1$ および $m2$ は同一または異なって0～4の整数を表すが、 $m1$ と $m2$ は同時に0とはならず、 $R^{11A}$ 、 $R^{11B}$ 、 $R^{11C}$ および $R^{11D}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、 $-OR^{12}$ 〔式中、 $R^{12}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-CONR^{7A}R^{8A}$ （式中、 $R^{7A}$ および $R^{8A}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または $R^{7A}$ と $R^{8A}$ が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する）、

## 【0017】

$-SO_2NR^{7B}R^{8B}$ （式中、 $R^{7B}$ および $R^{8B}$ はそれぞれ前記の $R^{7A}$ および $R^{8A}$ と同義である）または $-COR^{13}$ （式中、 $R^{13}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは

は非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、 $-NR^{14}R^{15}$  [式中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、

【0018】

$-COR^{16}$  (式中、 $R^{16}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアリールアミノを表す) または $-SO_2R^{17}$  (式中、 $R^{17}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表すか、

【0019】

または $R^{14}$ と $R^{15}$ が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する] または $-CO_2R^{18}$  (式中、 $R^{18}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表すか、または $R^{11A}$ と $R^{11B}$ もしくは $R^{11C}$ と $R^{11D}$ が一緒になって酸素原子を表し、 $m_1$ または $m_2$ が2以上の整数であるとき、それぞれの $R^{11A}$ 、 $R^{11B}$ 、 $R^{11C}$ および $R^{11D}$ は同一でも異なってもよく、隣接する二つの炭素原子に結合する $R^{11A}$ 、 $R^{11B}$ 、 $R^{11C}$ および $R^{11D}$ はそれぞれ一緒になって結合を形成してもよい} を表す>で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【0020】

(2)  $R^3$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基であり、 $R^4$ が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基であるか、または $R^3$ と $R^4$ が一緒になって $-(CR^{11A}R^{11B})_{m_1}-Q-(CR^{11C}R^{11D})_{m_2}-$  (式中、 $Q$ 、 $R^{11A}$ 、 $R^{11B}$ 、 $R^{11C}$ 、 $R^{11D}$ 、 $m_1$ および $m_2$ はそれぞれ前記と同義である) を表す(1)記載の抗腫瘍剤。

(3)  $R^4$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである(1)記載の抗腫瘍剤。

【0021】

(4)  $R^4$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である(1)または(2)記載の抗腫瘍剤。

(5)  $R^4$ が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のチエニルである(1)または(2)記載の抗腫瘍剤。

(6)  $R^3$ が置換もしくは非置換の低級アルキルである(1)～(5)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(7)  $R^3$ が置換低級アルキルである(1)～(5)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(8)  $R^3$ と $R^4$ が一緒になって $-(CR^{11A}R^{11B})_{m_1}-Q-(CR^{11C}R^{11D})_{m_2}-$  (式中、 $Q$ 、 $R^{11A}$ 、 $R^{11B}$ 、 $R^{11C}$ 、 $R^{11D}$ 、 $m_1$ および $m_2$ はそれぞれ前記と同義である) を表す(1)記載の抗腫瘍剤。

(9)  $R^3$ と $R^4$ が一緒になって $-(CH_2)_{m_1}-Q-(CH_2)_{m_2}-$  (式中、 $Q$ 、 $m_1$ および $m_2$ はそれぞれ前記と同義である) を表す(1)記載の抗腫瘍剤。

(10) Qが置換もしくは非置換のフェニレンである(8)または(9)記載の抗腫瘍剤

【0022】

(11) R<sup>1</sup>が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である(1)～(10)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(12) R<sup>1</sup>が置換もしくは非置換のアリールである(1)～(10)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(13) R<sup>1</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキニルである(1)～(10)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(14) R<sup>2</sup>が-C(=W)R<sup>6</sup>(式中、WおよびR<sup>6</sup>はそれぞれ前記と同義である)である(1)～(13)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(15) R<sup>6</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである(14)記載の抗腫瘍剤。

(16) R<sup>6</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキルである(14)記載の抗腫瘍剤。

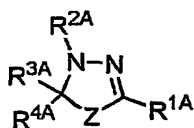
(17) Wが酸素原子である(14)～(16)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(18) (1)～(17)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するM期キネシンイージー5(Eg5)阻害剤。

(19) 一般式(IA)

【0023】

【化2】



(IA)

<式中、Zは前記と同義であり、

R<sup>1A</sup>は、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R<sup>1A</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基であるとき、R<sup>2A</sup>およびR<sup>3A</sup>はそれぞれ前記のR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>と同義であり、R<sup>4A</sup>は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

R<sup>1A</sup>が置換もしくは非置換のアリールであるとき、R<sup>2A</sup>は-C(=W)R<sup>6</sup>(式中、WおよびR<sup>6</sup>はそれぞれ前記と同義である)を表し、R<sup>3A</sup>は-NHSO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>[式中、R<sup>19</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、または-NR<sup>7D</sup>R<sup>8D</sup>(式中、R<sup>7D</sup>およびR<sup>8D</sup>はそれぞれ前記のR<sup>7A</sup>およびR<sup>8A</sup>と同義である)]または-NR<sup>7E</sup>R<sup>8E</sup>(式中、R<sup>7E</sup>およびR<sup>8E</sup>はそれぞれ前記のR<sup>7A</sup>およびR<sup>8A</sup>と同義である)で置換された低級アルキルを表し、R<sup>4A</sup>は前記のR<sup>4</sup>と同義である>で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【0024】

(20) R<sup>1A</sup>が置換もしくは非置換のアリールである(19)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(21) R<sup>1A</sup>が置換もしくは非置換のフェニルである(19)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(22) R<sup>1A</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキニルである(19)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(23) R<sup>4A</sup>が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である(19)～(22)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(24)  $R^{4A}$  が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のチエニルである(19)～(22)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【0025】

(25) (19)～(24)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(26) (19)～(24)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するM期キネシンイージーファイブ(Eg5)阻害剤。

(27) (19)～(24)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する細胞増殖が関わる疾患の治療剤。

(28) (19)～(24)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【0026】

以下、一般式(I)で表される化合物および一般式(IA)で表される化合物をそれぞれ化合物(I)および化合物(IA)という。他の式番号の化合物についても同様である。

【発明の効果】

【0027】

本発明により、チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する細胞増殖が関わる疾患、例えば腫瘍、再狭窄、心肥大、免疫疾患などの治療および/または予防剤が提供される。また、上記の細胞増殖が関わる疾患の治療に有用なチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が提供される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0028】

一般式(I)および一般式(IA)の各基の定義において、

(i) 低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1～10のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどがあげられる。ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は、同一でも異なってもよい。

【0029】

(ii) 低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2～8のアルケニル、具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニルなどがあげられる。

(iii) 低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2～8のアルキニル、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニルなどがあげられる。

(iv) シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキル、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどがあげられる。

(v) アリール、アリールオキシおよびアリールアミノのアリール部分としては、例えばフェニル、ナフチルなどがあげられる。

【0030】

(vi) 芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、4～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基などがあげられ、具体的にはフリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピロリル、ピリジル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリア

ゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、ピラニルなどがあげられる。

#### 【0031】

(vii) 複素環基としては、例えば脂肪族複素環基、上記で示した芳香族複素環基などがあげられる。脂肪族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂肪族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂肪族複素環基などがあげられ、具体的にはピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジノ、モルホリノ、オキサゾリニル、ジオキソラニル、テトラヒドロピラニルなどがあげられる。

#### 【0032】

(viii) 隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む脂肪族複素環基などがあげられる。該少なくとも1個の窒素原子を含む脂肪族複素環基は、酸素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでもいてよく、例えばピロリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、アゾリジニル、ベルヒドロアゼピニル、ベルヒドロアゾシニル、スクシンイミド、フタルイミド、ピロリドニル、グルタルイミド、ピペリドニルなどがあげられる。

(ix) シクロアルキレンとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキレン、具体的にはシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン、シクロオクチレンなどがあげられ、フェニレンとしては、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレンおよび1, 4-フェニレンがあげられる。

(x) ハロゲンはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素の各原子を意味する。

#### 【0033】

(xi) 置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換シクロアルキル、置換低級アルキルアミノおよび置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～置換可能な数の、好ましくは1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、アジド、シアノ、置換もしくは非置換のシクロアルキル〔該置換シクロアルキルにおける置換基(b)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基(a)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、アリアル、複素環基などがあげられる)、低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ(該置換低級アルキルチオにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基(a)と同義である)、アリアル、アリアルオキシ、複素環基、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ(該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基(a)と同義である)、

#### 【0034】

置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ(該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基(a)と同義である)などがあげられる〕、置換もしくは非置換のアリアル(該置換アリアルにおける置換基は、後記の置換アリアルにおける置換基(xii)と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基(xiii)と同義である)、

#### 【0035】

-CONR<sup>20</sup>R<sup>21</sup><式中、R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル〔該置換低級アルキルにおける置換基(c)として

は、同一または異なって例えば置換数 1～置換可能な数の、好ましくは 1～3 の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ（該置換低級アルキルチオにおける置換基は、前記置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル（該置換低級アルキルスルホニルにおける置換基は、前記置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、

#### 【0036】

置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）、置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）、置換もしくは非置換のアリールオキシ（該置換低級アリールオキシにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）、 $-NR^{22}R^{23}$  [式中、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換の置換アリール（該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）、

#### 【0037】

置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）または置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル（該置換低級アルキルスルホニルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）を表すか、または  $R^{22}$  と  $R^{23}$  が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基（該隣接する窒素原子と一緒にあって形成される置換複素環基における置換基は、後記の隣接する窒素原子と一緒にあって形成される置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）を形成する] などがあげられる）、置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）または置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）を表すか、

#### 【0038】

または  $R^{20}$  と  $R^{21}$  が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基（該隣接する窒素原子と一緒にあって形成される置換複素環基における置換基は、後記の隣接する窒素原子と一緒にあって形成される置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）を形成する  $>C(=O)R^{24}$  [式中、 $R^{24}$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）

(c) と同義である)、置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である) または置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である) を表す]、 $-COR^{25}$  (式中、 $R^{25}$  は前記の  $R^{24}$  と同義である)、

#### 【0039】

$-NR^{26}R^{27}$  式中、 $R^{26}$  および  $R^{27}$  は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基 (d) としては、同一または異なって例えば置換数 1 ~ 置換可能な数の、好ましくは 1 ~ 3 の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ (該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記の置換アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ (該置換低級アルキルチオにおける置換基は、前記の置換アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)、置換もしくは非置換のアリールオキシ (該置換アリールオキシにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、 $-O(CH_2CH_2O)_nR^{28}$  (式中、 $n$  は 1 ~ 15 の整数を表し、 $R^{28}$  は低級アルキルを表す)、

#### 【0040】

$-SO_2R^{29}$  [式中、 $R^{29}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、低級アルケニル、低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)、アミノ、低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表す]、 $-NR^{30}R^{31}$  (式中、 $R^{30}$  および  $R^{31}$  はそれぞれ前記の  $R^{22}$  および  $R^{23}$  と同義である) などがあげられる)、置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換低級シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、

#### 【0041】

置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)、 $-COR^{32}$  [式中、 $R^{32}$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)、

#### 【0042】

$-NR^{33}R^{34}$  (式中、 $R^{33}$  および  $R^{34}$  はそれぞれ前記の  $R^{22}$  および  $R^{23}$  と同義である) または  $-OR^{35}$  [式中、 $R^{35}$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級

アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基(c)と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルケニル(該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基(c)と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル(該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基(c)と同義である)、置換もしくは非置換のシクロアルキル(該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基(c)と同義である)、置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基(x i i)と同義である)または置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基は、後記置換複素環基における置換基(x i i i)と同義である)を表す]を表す] または $-SO_2R^{36}$ (式中、 $R^{36}$ は前記の $R^{32}$ と同義である)を表すか、または $R^{26}$ と $R^{27}$ が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基もしくは置換複素環基(該隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基は、後記の隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基(x i i i)と同義である)を形成する>、

#### 【0043】

$-N^+R^{37}R^{38}R^{39}X^-$ (式中、 $R^{37}$ および $R^{38}$ は同一または異なって、低級アルキルを表すか、または $R^{37}$ と $R^{38}$ が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基を形成し、 $R^{39}$ は低級アルキルを表し、Xは塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表す)、 $-OR^{40}$ [式中、 $R^{40}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基(d)と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルケニル(該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基(c)と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル(該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基(c)と同義である)、置換もしくは非置換のシクロアルキル(該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基(c)と同義である)、置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基(x i i)と同義である)または置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基(x i i i)と同義である)を表す]、

#### 【0044】

$-SR^{41}$ (式中、 $R^{41}$ は前記の $R^{40}$ と同義である)、 $-SO_2R^{42}$ [式中、 $R^{42}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基(d)と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルケニル(該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基(c)と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル(該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基(c)と同義である)、置換もしくは非置換のシクロアルキル(該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基(c)と同義である)、置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基(x i i)と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基(x i i i)と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基(c)と同義である)または $-NR^{43}R^{44}$ (式中、 $R^{43}$ および $R^{44}$ はそれぞれ前記の $R^{22}$ および $R^{23}$ と同義である)を表す]、 $-OSO_2R^{45}$ (式中、 $R^{45}$ は前記の $R^{42}$ と同義である)などがあげられる。

#### 【0045】

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノおよび低級アルカノイルオキシの低級アルキル部分、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびアリールオキシのアリール部分、複素環基、隣接する窒素原子と一緒になって形成される複素環基ならびにハロゲンは、それぞれ前記の低級アルキル(i)、低級アルケニル(ii)



、低級アルキニル (i i i)、シクロアルキル (i v)、アリール (v)、複素環基 (v i i)、隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基 (v i i i) およびハロゲン (x) と同義であり、ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は同一でも異なっているもよい。

#### 【0046】

(x i i) 置換アリール、置換アリールオキシ、置換アリールアミノ、置換フェニレンおよび置換芳香族複素環基における置換基としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、シアノ、メチレンジオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル〔該置換低級アルキルにおける置換基 (e) としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ (該置換低級アルコキシにおける置換基 (f) としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、アリール、複素環基などがあげられる)、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ (該置換低級アルキルアミノにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基 (f) と同義である)、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ (該置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基 (f) と同義である)、

#### 【0047】

アリール、複素環基などがあげられる〕、置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (e) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (e) と同義である)、置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (e) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ (該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (e) と同義である)、

#### 【0048】

置換もしくは非置換の低級アルキルチオ (該置換低級アルキルチオにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (e) と同義である)、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ (該置換低級アルキルアミノにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (e) と同義である)、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ (該置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (e) と同義である)、

#### 【0049】

置換もしくは非置換のアリール〔該置換アリールにおける置換基 (g) としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基 (f) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ (該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基 (f) と同義である)、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ (該置換低級アルキルアミノにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基 (f) と同義である)、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ (該置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基 (f) と同義である) などがあげられる〕、置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である)、置換もしくは非置換のアリールオキシ (該置換アリールオキシにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である)、

#### 【0050】

置換もしくは非置換のアリールアミノ (該置換アリールアミノにおける置換基は、前記の

置換アリールにおける置換基 (g) と同義である)、置換もしくは非置換のアリールチオ (該置換アリールチオにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である)、置換もしくは非置換のアリールスルホニル (該置換アリールスルホニルにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である)、置換もしくは非置換の複素環オキシ (該置換複素環オキシにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である)、置換もしくは非置換の複素環アミノ (該置換複素環アミノにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である)、置換もしくは非置換の複素環チオ (該置換複素環チオにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である) などがあげられる。

#### 【0051】

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分は前記の低級アルキル (i) と同義であり、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキルおよびハロゲンはそれぞれ前記の低級アルケニル (i i)、低級アルキニル (i i i)、シクロアルキル (i v) およびハロゲン (x) と同義であり、ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。さらにここで示したアリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールアミノおよびアリールスルホニルのアリール部分は前記のアリール (v) と同義であり、複素環基、複素環アミノおよび複素環オキシの複素環基部分は前記の複素環基 (v i i) と同義である。

#### 【0052】

(x i i i) 置換複素環基のうちの置換芳香族複素環基における置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義であり、置換複素環基のうちの置換脂肪族複素環基および隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基としては、前記の置換アリールにおける置換基 (x i i) の例示であげた基に加え、オキソなどがあげられる。

#### 【0053】

化合物 (I) の薬理学的に許容される塩は、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。化合物 (I) の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩などがあげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

#### 【0054】

次に化合物 (I) の製造法について説明する。

なお、以下に示す製造法において、定義した基が製造方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および除去方法 [例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greenes) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981年)] などを用いることにより、目的化合物を製造することができる。また、必要に応じて置換基導入などの反応工程の順序を変えることもできる。

#### 【0055】

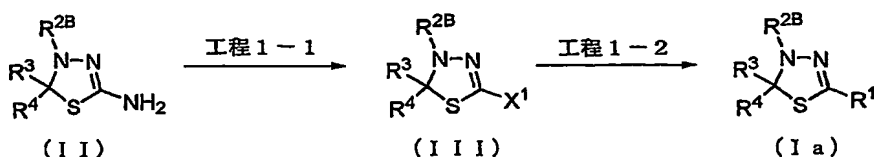
化合物 (I) は、以下の反応工程に従い製造することができる。

製造法 1

化合物(I)のうち、Zが硫黄原子であり、 $R^2$ が水素原子または $-C(=W)R^6$ (式中、Wおよび $R^6$ はそれぞれ前記と同義である)である化合物(Ia)は、国際公開第03/051854号記載の方法でまたはそれに準じて得られる化合物(II)から、以下の工程に従い製造することができる。

【0056】

【化3】



[式中、 $X^1$ は塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表し、 $R^1$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{2B}$ は水素原子または $-C(=W)R^6$ (式中、Wおよび $R^6$ はそれぞれ前記と同義である)を表す]

工程 1-1

化合物(III)はジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー・ケミカル・コミュニケーションズ(J. Chem. Soc. Chem. Commun.)、8巻、p. 873(1998年)などに記載の方法でまたはそれらに準じて製造することができる。

【0057】

すなわち、化合物(III)は、化合物(II)を無溶媒でまたは適当な溶媒中、1~30当量の例えば亜硝酸ナトリウム、亜硝酸tert-ブチルなどの亜硝酸化合物と、必要に応じて0.1~50当量の適当な酸の存在下、 $-50^{\circ}\text{C}$ ~ $100^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間~48時間反応させることにより対応するジアゾニウム塩を調製し、次いで適当な溶媒中1~30当量の例えばハロゲン化銅、ヨウ素などと $-50^{\circ}\text{C}$ ~ $200^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間~48時間反応させることにより製造することができる。

【0058】

各反応で用いられる適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン(NMP)、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などがあげられる。ハロゲン化銅としては、例えば塩化銅、臭化銅、ヨウ化銅などがあげられる。これらハロゲン化銅は、例えば硫酸銅水溶液に塩化ナトリウム、臭化ナトリウムなどを加えた後、亜硝酸ナトリウムで還元することにより調製することができ、単離することなくそのまま本工程に使用することもできる。

【0059】

さらに、ジアゾニウム塩を単離することなく、ワンポットでハロゲン化銅と反応させ、化合物(III)を製造することもできる。すなわち、化合物(II)、1~30当量の上記で例示した亜硝酸化合物および1~30当量の上記で例示したハロゲン化銅の混合物を、上記で例示した適当な溶媒中、 $-50^{\circ}\text{C}$ ~ $200^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間~48時間反応させることにより化合物(III)を製造することもできる。

【0060】

工程 1-2

化合物(Ia)は、上記の工程1-1で得られる化合物(III)と1~30当量の $(R^1)_p M_q (R^A)_r$ (式中、 $R^1$ は前記と同義であり、Mはスズ、亜鉛、ホウ素、ケイ素、アルミニウム、ジルコニウム、銅または水銀の各原子を表し、 $R^A$ はヒドロキシ、前記と同義のハロゲン、前記と同義の低級アルキル、前記と同義の低級アルコキシ、前記と同義のアリールまたは前記と同義のアリールオキシを表し、pおよびqは同一または異なって1または2を表し、rは0~3の整数を表す)とを、適当な溶媒中、0.001~1当量の遷移金属触媒の存在下、 $-50^{\circ}\text{C}$ ~ $200^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間~80時間反応させる

ことにより製造することができる。このとき、0.01～30当量の適当な添加物を加え、反応を促進させることもできる。

#### 【0061】

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMP、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。遷移金属触媒としては、例えば酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウム、臭化パラジウム、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウムなどのパラジウム触媒、塩化ニッケル、ニッケルアセチルアセトナート、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル、臭化ニッケルなどのニッケル触媒などがあげられる。適当な添加物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、酸化銀、ヨウ化銅、塩化リチウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、ジエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

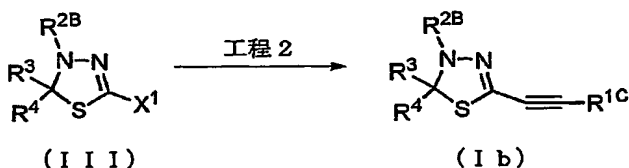
#### 【0062】

##### 製造法2

化合物(Ia)のうち、 $R^1$ が $-C\equiv C-R^{1C}$  [式中、 $R^{1C}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル(該低級アルキルは前記と同義であり、該置換低級アルキルにおける置換基は、前記置換低級アルキルにおける置換基(xi)と同義である)を表す]である化合物(Ib)は、以下の工程に従い製造することもできる。

#### 【0063】

##### 【化4】



(式中、 $X^1$ 、 $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ前記と同義である)

##### 工程2

化合物(Ib)は、製造法1の工程1-1で得られる化合物(II I)と1～50当量の $H C \equiv C - R^{1C}$  (式中、 $R^{1C}$ は前記と同義である)とを、0.01～1当量のパラジウム触媒存在下、無溶媒でまたは適当な溶媒中、 $-50^{\circ}C \sim 200^{\circ}C$ の間の温度で、5分から80時間反応させることにより製造することができる。このとき、0.01～20当量の適当な添加剤を加え、反応を促進させることもできる。

#### 【0064】

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMP、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウム、臭化パラジウム、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウムなどがあげられる。適当な添加剤としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、ヨウ化銅、酸化銀、塩化リチウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、ジエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムなどがあげられ、これ

らを単独でまたは混合して用いることができる。

【0065】

製造法3

化合物(I)のうち、Zが硫黄原子であり、 $R^2$ が水素原子であり、 $R^1$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である化合物(Ic)は、特開2000-159756号などに記載の方法でまたはそれらに準じて製造することもできる。

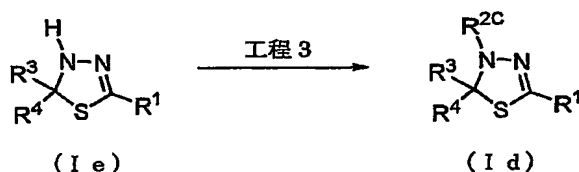
【0066】

製造法4

化合物(I)のうち、Zが硫黄原子であり、 $R^2$ が $R^2$ の定義のうちの置換もしくは非置換の低級アルキルまたは $-C(=O)R^6$ (式中、 $R^6$ は前記と同義である)である化合物(Id)は、化合物(I)のうち $R^2$ が水素原子である製造法1~3で得られる化合物(Ie)より、以下の工程に従い製造することができる。

【0067】

【化5】



[式中、 $R^1$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{2C}$ は $R^2$ の定義のうちの置換もしくは非置換の低級アルキルまたは $-C(=O)R^6$ (式中、 $R^6$ は前記と同義である)を表す]

【0068】

工程3

化合物(Id)は、化合物(Ie)と1~30当量の $R^{2C}X^2$ (式中、 $R^{2C}$ は前記と同義であり、 $X^2$ は塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表す)または $(R^6CO)_2O$ (式中、 $R^6$ は前記と同義である)とを、無溶媒でまたは適当な溶媒中、0.01~50当量の適当な塩基の存在下または非存在下、 $-50^{\circ}C$ ~用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~48時間反応させることにより製造することができる。

【0069】

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMPなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水酸化リチウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、ジエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、4-ジメチルアミノピリジンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

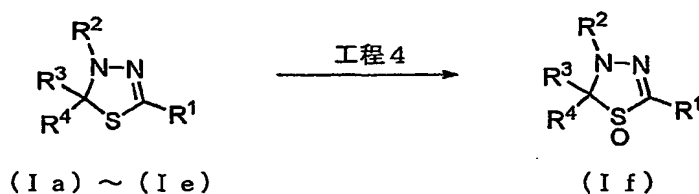
【0070】

製造法5

化合物(I)のうち、Zが $-S(=O)-$ である化合物(I f)は、製造法1~4で得られる化合物(Ia)~(Ie)より、以下の工程に従い製造することができる。

【0071】

## 【化6】



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ はそれぞれ前記と同義である)

## 【0072】

## 工程4

化合物 (I f) は、化合物 (I a) ~ (I e) を、適当な溶媒中、1~100当量の適当な酸化剤で、 $-50^\circ\text{C}$ ~用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~48時間処理することにより製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、THF、1,4-ジオキサン、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な酸化剤としては、例えばm-クロロ過安息香酸、過酸化水素、過マンガン酸カリウムなどがあげられる。

## 【0073】

化合物 (I) における $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ または $\text{R}^4$ に含まれる官能基の変換は、上記工程以外にも公知の他の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック (Larock) 著 (1989年) などに記載の方法] でまたはそれらに準じて行うこともできる。

## 【0074】

また、上記の方法を適宜組み合わせて実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物 (I) を得ることができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

## 【0075】

化合物 (I) の中には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体、互変異性体などの立体異性体が存在し得るものもあるが、本発明の抗腫瘍剤などには、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を使用することができる。

## 【0076】

化合物 (I) の塩を取得したいとき、化合物 (I) が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物 (I) を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。また、化合物 (I) およびその薬理的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明の抗腫瘍剤などに使用することができる。

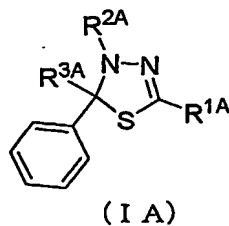
## 【0077】

本発明に使用される、または本発明によって得られる化合物 (I) および (I A) の具体例を第1表および第2表に示す。ただし、本発明に使用される、または本発明の化合物はこれらに限定されるものではない。

## 【0078】

【表 1】

第 1 表

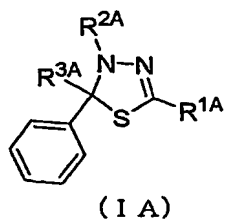


実施例 番号	化合物 番号	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>
1	1		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
2	2		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
3	3		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
4	4		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
5	5		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
6	6		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
7	7		-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
8	8		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
9	9		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
10	10		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
11	11		-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

【0079】

【表 2】

第 1 表 続 き



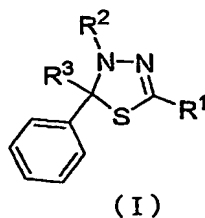
実施例 番号	化合物 番号	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>
12	12		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
13	13		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
14	14		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
15	15		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
16	16		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
17	17		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
18	18		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
19	19		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
20	20		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
21	21		-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

【 0 0 8 0 】



【表 3】

第 2 表



参考例 番号	化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
4	22		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
5	23		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
6	24		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
7	25		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
8	26		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
9	27		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
10	28		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
11	29		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
12	30		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
13	31		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>

## 【0081】

次に、代表的な化合物 (I) の薬理活性について試験例で説明する。

試験例 1: ヒト大腸癌細胞 HCT 116 に対する増殖阻害活性

HCT 116 細胞 (ATCC 番号: CCL-247) を  $1 \times 10^3$  個/ウェルの割合で 96 ウェルマイクロタイタープレート (ヌンク社製、167008) に分注した。該プレートを 5% 炭酸ガスインキュベーター内で 37℃、24 時間培養した後、これに段階的に希釈した試験化合物を加えて合計 100  $\mu$ L/ウェルとし、さらに 5% 炭酸ガスインキュベーター内で 37℃、72 時間培養した。この培養培地中に、XTT {3'-[1-(フェニルアミノカルボニル)-3,4-テトラゾリウム]-ビス(4-メトキシ-6-ニトロ)ベンゼンスルホン酸ナトリウム水和物 (Sodium 3'-[1-(phenylaminocarbonyl)-3,4-tetrazolium]-bis(4-methoxy-6-nitro)benzenesulfonic acid hydrate)} 標識混合液 (ロシュ・ダイアグノスティックス社製、1465015) を 50  $\mu$ L/ウェルずつ分注した後、5% 炭酸ガスインキュベーター内で 37℃、1 時間培養し、

マイクロプレート分光光度計（バイオラッド社製、Model 550）を用い、490 nmと655 nmでの吸光度を測定した。細胞増殖抑制活性は50%増殖阻害濃度GI<sub>50</sub>で示した。

#### 【0082】

GI<sub>50</sub>の算出方法：各ウェルの490 nmでの吸光度から655 nmでの吸光度を減じた値（差吸光度）を算出した。試験化合物未処理の細胞で得られた差吸光度を100%とし、既知濃度の化合物で処理した細胞で得られた差吸光度と比較することにより、細胞の増殖を50%阻害する化合物の濃度を算出し、それをGI<sub>50</sub>とした。  
結果を第3表に示す。

#### 【0083】

#### 【表4】

第3表

化合物番号	GI <sub>50</sub> (μmol/L)
1	0.53
5	0.17
10	0.18
20	0.20
22	0.083
24	0.22

#### 【0084】

試験例2：Eg5酵素に対する阻害試験

全長ヒトEg5組換え体の調製は文献[セル(Cell)、83巻、p. 1159 (1995年)]を参考にして実施する。HisタグをN末端に融合した全長ヒトEg5を発現するバキュロウイルスをSpondoptera frugiperda (スポドプテラフルギペルダ) (Sf) 9昆虫細胞に感染させ、培養後、培養液を遠心して細胞沈殿物を回収する。細胞沈殿物をバッファーに懸濁し、遠心により上清を回収する。上清をニックルアガロースカラムに通塔し、HisタグをN末端に融合したEg5をアフィニティー精製して部分精製標品を取得する。

#### 【0085】

Eg5のATPase活性の測定は文献[エンボ・ジャーナル(The EMBO Journal)、13巻、p. 751 (1994年)、プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ(Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、89巻、p. 4884 (1992年)]を参考にして実施する。25mmol/L ピペラジンN, N'-ビス(エタンスルホン酸)(PIPES)/KOH (pH 6.8)、1mmol/L エチレンジアミンビス(2-アミノエチルエーテル)四酢酸(EGTA)、2mmol/L MgCl<sub>2</sub>、1mmol/L ジチオトレイトール(DTT)、100μg/mL ウシ血清アルブミン(BSA)、5μmol/L パクリタキセル(Paclitaxel)、25μg/mL チューブリン(Tubulin) (サイトスケルトン社、カタログ番号TL238)、および200μmol/L MESG substrate (2-アミノ-6-メルカプト-7-メチルプリン リボサイド) (モレキュラープローブ社、カタログ番号E-6646)、1U/mL プリンヌクレオシドホスホリラーゼ(Purine nucleoside phosphorylase) (モレキュラープローブ社、カタログ番号E-6646)にEg5部分精製標品を加えた反応溶液を調製する。段

階的に希釈した試験化合物を含む反応溶液を96-ウェルプレートに分注する。酵素反応は30℃で30分間実施する。ATPase活性の指標となる360nmでの吸光度をプレートリーダー(モレキュラーデバイス社、SpectraMax 340PC<sup>384</sup>)で測定する。Eg5存在下試験化合物非存在下での吸光度を100%、Eg5非存在下試験化合物非存在下での吸光度を0%として相対活性を計算し、IC<sub>50</sub>値を算出する。上記の試験により、化合物(I)のEg5酵素に対する阻害作用が確認できる。

#### 【0086】

化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

#### 【0087】

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内などの非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤などがあげられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤などは、乳糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。

#### 【0088】

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体などを用いて注射用の溶液を調製する。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤および希釈剤、防腐剤、フレーバー類などから選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

#### 【0089】

化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、上記の目的で用いる場合、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度などにより異なるが、通常経口の場合、成人1人あたり、1回につき0.01~1000mg、好ましくは0.05~500mgの範囲で、1日1回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、通常成人一人当たり0.001~1000mg、好ましくは0.01~300mgを一日一回ないし数回投与するか、または1日1~24時間の範囲で静脈内に持続投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

以下に、実施例および参考例により、本発明を詳細に説明する。

#### 【実施例1】

#### 【0090】

##### (化合物1)

参考例1で得られる化合物A(1.50g, 5.01mmol)をトルエン(30mL)に溶解し、2-(トリブチルスタニル)フラン(2.37mL, 7.52mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(289mg, 0.251mmol)を加え、100℃で5時間攪拌した。反応液に10%フッ化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1→6/1次いでクロロホルム/メタノール=500/

1)で精製することにより、化合物 1 (1.14 g, 収率79%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 287  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.40 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.50 (dd,  $J = 1.8, 3.5$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.51 (dd,  $J = 1.8, 3.8$  Hz, 1H).

【実施例 2】

【0091】

(化合物 2)

実施例 1 に記載の方法に準じて、参考例 1 で得られる化合物 A (80 mg, 0.27 mmol)、および2-(トリブチルスタニル)ピラジン(148 mg, 0.401 mmol)から化合物 2 (61 mg, 収率76%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 299  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.45 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 7.25-7.39 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 8.55 (m, 2H), 9.29 (s, 1H).

【実施例 3】

【0092】

(化合物 3)

実施例 1 に記載の方法に準じて、化合物 A (70 mg, 0.23 mmol)、および2-(トリブチルスタニル)チオフェン(0.11 mL, 0.35 mmol)から化合物 3 (56 mg, 収率79%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 303  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.40 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 7.03 (dd,  $J = 3.8, 5.1$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 1.2, 3.8$  Hz, 1H), 7.24-7.38 (m, 3H), 7.42 (dd,  $J = 1.2, 5.1$  Hz, 1H), 7.50 (m, 2H).

【実施例 4】

【0093】

(化合物 4)

参考例 4 に記載の方法に準じて、参考例 1 で得られる化合物 A (2.00 g, 6.68 mmol)、および3-チエニルボラン酸(1.71 g, 13.4 mmol)から化合物 4 (1.84 g, 収率91%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 303  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.40 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 7.27-7.38 (m, 4H), 7.45-7.50 (m, 4H).

【実施例 5】

【0094】

(化合物 5)

参考例 4 に記載の方法に準じて、参考例 1 で得られる化合物 A (20 mg, 0.067 mmol)、および1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ボラン酸(28.2 mg, 0.134 mmol)から化合物 5 (11 mg, 収率41%)を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 386  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.61 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 6.20 (dd,  $J = 3.3, 3.5$  Hz, 1H), 6.58 (dd,  $J = 1.6, 3.4$  Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 4H), 7.52 (m, 2H).

【実施例 6】

【0095】

(化合物 6)

参考例 4 に記載の方法に準じて、参考例 2 で得られる化合物 B (80 mg, 0.20 mmol)、および3-フルオロフェニルボラン酸(57 mg, 0.41 mmol)から化合物 6 (56 mg, 収率67%)を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 406  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.48 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 4.11 (dd,  $J = 6.4, 14.0$  Hz, 1H), 4.70 (dd,  $J = 7.3, 14.2$  Hz, 1H), 5.41 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.29-7.52 (m, 8H).

【実施例 7】

【0096】

(化合物 7)

参考例 4 に記載の方法に準じて、参考例 3 で得られる化合物 C (40 mg, 0.092 mmol)、および2-フルオロフェニルボラン酸(26 mg, 0.18 mmol)から化合物 7 (4.9 mg, 収率12%)を得た。

得た。

APCI-MS  $m/z$ : 450  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.42 (s, 9H), 3.00 (s, 3H), 4.12 (dd,  $J = 5.4, 13.7$  Hz, 1H), 4.75 (dd,  $J = 8.2, 13.5$  Hz, 1H), 4.97 (dd,  $J = 5.3, 7.9$  Hz, 1H), 7.12-7.48 (m, 8H), 7.75 (ddd,  $J = 1.7, 7.6, 7.6$  Hz, 1H).

【実施例 8】

【0097】

(化合物 8)

工程 1

2-フルオロ安息香酸 (5.00 g, 35.7 mmol) を DMF (75 mL) に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC·HCl) (8.21 g, 42.8 mmol)、カルバジン酸 tert-ブチル (5.66 g, 42.8 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (436 mg, 3.57 mmol) を加え、0℃～室温で 24 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製することにより、tert-ブチル N'-(2-フルオロベンゾイル)カルバゼート (6.23 g, 収率 69%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 253  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (s, 9H), 6.75 (br s, 1H), 7.15 (ddd,  $J = 1.0, 8.4, 12.0$  Hz, 1H), 7.28 (ddd,  $J = 1.0, 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 8.11 (ddd,  $J = 1.8, 7.7, 7.7$  Hz, 1H), 8.37 (br d,  $J = 10.9$  Hz, 1H).

【0098】

工程 2

上記工程 1 で得られる tert-ブチル N'-(2-フルオロベンゾイル)カルバゼート (8.29 g, 32.6 mmol) を THF (166 mL) に溶解し、ローソン (Lawesson's) 試薬 (13.5 g, 33.3 mmol) を加え、45℃で 3.2 時間撹拌した。次いで減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1→3/1) で精製することにより、tert-ブチル N'-(2-フルオロチオベンゾイル)カルバゼート (8.13 g, 収率 92%) を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.53 (s, 9H), 7.12 (ddd,  $J = 1.0, 8.3, 12.5$  Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 8.29 (ddd,  $J = 1.8, 8.1, 8.1$  Hz, 1H), 9.21 (br s, 1H), 10.44 (br s, 1H).

工程 3

上記工程 2 で得られた tert-ブチル N'-(2-フルオロチオベンゾイル)カルバゼート (8.13 g, 30.1 mmol) をジクロロメタン (180 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (50 mL) を加え、室温で 2 時間撹拌した。次いで減圧下溶媒を留去し、(2-フルオロチオベンゾイル)ヒドラジン・トリフルオロ酢酸塩 (7.86 g, 収率 92%) を得た。

【0099】

工程 4

2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン (1.00 g, 4.69 mmol) をエタノール (30 mL) に溶解し、上記工程 3 で得られた (2-フルオロチオベンゾイル)ヒドラジン・トリフルオロ酢酸塩 (1.47 g, 5.16 mmol) を加え、還流下で 8 時間撹拌した。次いで減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/アセトン = 30/1→15/1) で精製することにより、N-[5-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロ[1,3,4]チアジアゾール-2-イルメチル]メタンスルホンアミド (1.17 g, 収率 68%) を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.91 (s, 3H), 3.73 (dd,  $J = 5.6, 13.8$  Hz, 1H), 3.86 (dd,  $J = 7.7, 14.0$  Hz, 1H), 4.76 (dd,  $J = 5.6, 7.6$  Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.31-7.45 (m, 4H), 7.51 (m, 2H), 7.76 (ddd,  $J = 1.6, 7.6, 7.6$  Hz, 1H).

【0100】

工程 5

上記工程 4 で得られた N-[5-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロ[1,3,4]チアジアゾール-2-イルメチル]メタンスルホンアミド (1.17 g, 3.19 mmol) を THF (35 mL) に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン (585 mg, 4.79 mmol) および塩化アセチル (0.340 mL

, 4.79 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 50/1)、次いで分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/アセトニトリル = 9/1)で精製することにより、化合物 8 (762 mg, 収率59%)を得た。

ESI-MS  $m/z$ : 408  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.50 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 4.10 (dd,  $J$  = 5.6, 14.2 Hz, 1H), 4.71 (dd,  $J$  = 8.1, 14.0 Hz, 1H), 5.20 (m, 1H), 7.10-7.36 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 6H), 7.83 (ddd,  $J$  = 1.6, 7.6, 7.6 Hz, 1H).

#### 【実施例 9】

##### 【0101】

(化合物 9)

#### 工程 1

二硫化炭素 (2.7 mL, 45 mmol)をTHF (30 mL)に溶解し、3-トリルマグネシウムブロミド (1 mol/L THF溶液, 30 mL, 30 mmol)を0℃で滴下した後、0℃~室温で1時間攪拌した。反応液に水 (5 mL)を加えた後、減圧下溶媒を留去した。次に、残さに水 (30 mL)、クロロ酢酸 (3.40 g, 36 mmol)および炭酸水素ナトリウム (2.39 g, 28.5 mmol)を加え、70℃で4.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層に20%硫酸水溶液を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、S-[3-メチル(チオベンゾイル)]チオグリコール酸(5.77 g, 収率85%)を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 227  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.39 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.83 (m, 2H).

##### 【0102】

#### 工程 2

上記工程 1 で得られたS-[3-メチル(チオベンゾイル)]チオグリコール酸(2.55 g, 11.3 mmol)に水 (35 mL)および水酸化ナトリウム (473 mg, 11.8 mmol)を加え溶解した後、ヒドラジン-水和物 (1.09 mL, 22.5 mmol)を加え、0℃で2.5時間攪拌した。析出した固体をろ取し、水で洗浄した後、減圧下乾燥することにより、[3-メチル(チオベンゾイル)]ヒドラジン (1.19 g, 収率64%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 165  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.35 (s, 3H), 5.01 (br s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 8.75 (br s, 1H).

#### 工程 3 および 4

実施例 8 の工程 4 および 5 に記載の方法に準じて、上記工程 2 で得られた[3-メチル(チオベンゾイル)]ヒドラジン (59 mg, 0.36 mmol)および2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン (84 mg, 0.40 mmol)から化合物 9 (55 mg, 収率38%, 2工程)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 402  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.38 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 4.11 (dd,  $J$  = 6.2, 13.9 Hz, 1H), 4.70 (dd,  $J$  = 7.3, 13.9 Hz, 1H), 5.43 (m, 1H), 7.24-7.40 (m, 7H), 7.44 (m, 2H).

#### 【実施例 10】

##### 【0103】

(化合物 10)

#### 工程 1

S-(チオベンゾイル)チオグリコール酸(2.00 g, 9.42 mmol)を水 (20 mL)に懸濁し、水酸化ナトリウム (396 mg, 9.89 mmol)を加え溶解した。得られた溶液に、ヒドラジン-水和物 (0.914 mL, 18.8 mmol)を0℃で滴下し、さらに0℃で2時間攪拌した。析出した固体をろ取し、水で洗浄した後、減圧下乾燥することにより、チオベンゾイルヒドラジン (469 mg, 収率33%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 151  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.01 (br s, 2H), 7.27-7.52 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.72 (br s, 1H).

##### 【0104】

## 工程2および3

実施例8の工程4および5の方法に準じて、チオベンゾイルヒドラジン (26 mg, 0.17 mmol)、2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン (73 mg, 0.34 mmol)および塩化アセチル (0.0094 mL, 0.13 mmol)から化合物10 (20 mg, 収率31%, 2工程)を得た。

ESI-MS  $m/z$ : 390  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.50 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 4.12 (dd,  $J$  = 6.1, 13.9 Hz, 1H), 4.71 (dd,  $J$  = 7.4, 14.0 Hz, 1H), 5.34 (dd,  $J$  = 6.3, 6.6 Hz, 1H), 7.29-7.49 (m, 8H), 7.65 (m, 2H).

## 【実施例11】

【0105】

(化合物11)

実施例8の工程4および5に記載の方法に準じて、チオベンゾイルヒドラジン (44 mg, 0.29 mmol)、2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン (124 mg, 0.582 mmol)および塩化ピバロイル (0.0187 mL, 0.152 mmol)から化合物11 (19 mg, 収率15%, 2工程)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 432  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (s, 9H), 2.97 (s, 3H), 4.14 (dd,  $J$  = 5.5, 13.6 Hz, 1H), 4.75 (dd,  $J$  = 8.1, 13.7 Hz, 1H), 5.01 (dd,  $J$  = 5.8, 7.8 Hz, 1H), 7.28-7.50 (m, 8H), 7.65 (m, 2H).

## 【実施例12】

【0106】

(化合物12)

参考例1で得られる化合物A (50 mg, 0.17 mmol)をトルエン (1.5 mL)に溶解し、フェニルアセチレン (0.092 mL, 0.84 mmol)、トリエチルアミン (0.17 mL, 0.84 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (5.9 mg, 0.0084 mmol)およびヨウ化銅 (6.4 mg, 0.033 mol)を加え、窒素雰囲気下、室温で2.8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さを分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1)で精製することにより、化合物12 (39 mg, 収率72%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 321  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.37 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 7.26-7.42 (m, 6H), 7.48-7.56 (m, 4H).

## 【実施例13】

【0107】

(化合物13)

実施例12に記載の方法に準じて、参考例1で得られる化合物A (70 mg, 0.23 mmol)、および1-ジメチルアミノ-2-プロピン (0.126 mL, 1.17 mmol)から化合物13 (50 mg, 収率70%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 302  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.32 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 7.24-7.38 (m, 3H), 7.44 (m, 2H).

## 【実施例14】

【0108】

(化合物14)

実施例12に記載の方法に準じて、参考例1で得られる化合物A (70 mg, 0.23 mmol)、およびメチルプロパルギルエーテル (0.099 mL, 1.2 mmol)から化合物14 (51 mg, 収率75%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 289  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.40 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.44 (m, 2H).

## 【実施例15】

【0109】

(化合物15)

実施例12に記載の方法に準じて、参考例1で得られる化合物A (80 mg, 0.27 mmol)、およびプロパルギルアルコール (0.078 mL, 1.3 mmol)から化合物15 (34 mg, 収率46%)を得た。

得た。

FAB-MS  $m/z$ : 275  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.34 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 4.36 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 7.26-7.39 (m, 3H), 7.45 (m, 2H).

【実施例 16】

【0110】

(化合物 16)

実施例 12 に記載の方法に準じて、参考例 1 で得られる化合物 A (80 mg, 0.27 mmol)、および 3,3-ジメチル-1-ブチン (0.314 mL, 2.55 mmol) から化合物 16 (65 mg, 収率 81%) を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 301  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.23-7.43 (m, 3H), 7.46 (m, 2H).

【実施例 17】

【0111】

(化合物 17)

実施例 12 に記載の方法に準じて、参考例 1 で得られる化合物 A (80 mg, 0.27 mmol)、および 1-ヘキシシン (0.307 mL, 2.67 mmol) から化合物 17 (46 mg, 収率 57%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 301  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.41 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.23-7.37 (m, 3H), 7.44 (m, 2H).

【実施例 18】

【0112】

(化合物 18)

実施例 12 に記載の方法に準じて、参考例 1 で得られる化合物 A (80 mg, 0.27 mmol)、および 3-シクロペンチル-1-プロピン (0.349 mL, 2.67 mmol) から化合物 18 (62 mg, 収率 71%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 327  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.41 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 7.23-7.37 (m, 3H), 7.44 (m, 2H).

【実施例 19】

【0113】

(化合物 19)

実施例 12 に記載の方法に準じて、参考例 1 で得られる化合物 A (80 mg, 0.27 mmol)、および 5-メチル-1-ヘキシシン (0.348 mL, 2.67 mmol) から化合物 19 (45 mg, 収率 53%) を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 315  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.91 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 1.49 (d,  $J = 7.2, 14.5$  Hz, 2H), 1.69 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.41 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.24-7.38 (m, 3H), 7.44 (m, 2H).

【実施例 20】

【0114】

(化合物 20)

実施例 12 に記載の方法に準じて、参考例 2 で得られる化合物 B (40 mg, 0.10 mmol)、および 3,3-ジメチル-1-ブチン (0.126 mL, 1.02 mmol) から化合物 20 (5.1 mg, 収率 13%) を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 394  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.02 (dd,  $J = 5.7, 14.0$  Hz, 1H), 4.66 (dd,  $J = 7.9, 13.9$  Hz, 1H), 5.11 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H).

【実施例 21】

【0115】

(化合物 21)

実施例 12 に記載の方法に準じて、参考例 3 で得られる化合物 C (40 mg, 0.092 mmol)、



および3,3-ジメチル-1-ブチン(0.113 mL, 0.920 mmol)から化合物21 (21 mg, 収率52%)を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 436  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 3.01 (s, 3H), 4.02 (dd,  $J = 5.4, 13.6$  Hz, 1H), 4.69 (dd,  $J = 8.3, 13.6$  Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 7.26-7.37 (m, 5H).

#### 【実施例22】

##### 【0116】

製剤例1 錠剤(化合物1)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物1、40 g、乳糖286.8 gおよび馬鈴薯澱粉60 gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120 gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2 gを加えて混合し、径8 mmの杵をもった打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり活性成分20 mgを含有する)を得る。

処方 化合物1	20	mg
乳糖	143.4	mg
馬鈴薯澱粉	30	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
	200	mg

#### 【実施例23】

##### 【0117】

製剤例2: 錠剤(化合物22)

化合物22、40 gを用い、実施例22と同様にして、標記錠剤(1錠あたり活性成分20 mgを含有する)を得る。

処方 化合物22	20	mg
乳糖	143.4	mg
馬鈴薯澱粉	30	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
	200	mg

#### 【実施例24】

##### 【0118】

製剤例3: 注射剤(化合物24)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物24、1 gおよびD-マンニトール5 gを注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHを6に調整した後、注射用蒸留水で全量を1000 mLとする。得られた混合液をガラスバイアルに2 mLずつ無菌的に充填して、注射剤(1バイアルあたり活性成分2 mgを含有する)を得る。

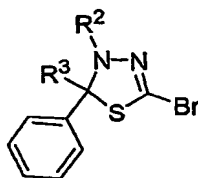
処方 化合物24	2	mg
D-マンニトール	10	mg
塩酸	適量	
水酸化ナトリウム水溶液	適量	
注射用蒸留水	適量	
	2.00	mL

以下、参考例1~3で得られる化合物A~Cの構造を第4表に示す。

##### 【0119】

【表 5】

第 4 表



参考例 番号	化合物 番号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1	A	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
2	B	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3	C	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

## 【0120】

## 参考例 1 (化合物 A)

## 工程 1

チオセミカルバジド (12.0 g, 132 mmol) をメタノール (200 mL) に懸濁し、アセトフェノン (15.4 mL, 132 mmol) および濃塩酸 (1.2 mL) を加え、還流下 5.7 時間撹拌した。次いで減圧下溶媒を留去し、ヘキサン-ジエチルエーテル (1:1) 混合溶液 (150 mL) を加え、析出した固体をリスラリーした。得られた白色固体をろ取し、ヘキサン-ジエチルエーテルで洗浄した後、減圧下乾燥することによりアセトフェノン=チオセミカルバゾン (25.4 g, 収率 96%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.91-7.94 (m, 3H), 8.27 (br s, 1H), 10.21 (br s, 1H).

## 【0121】

## 工程 2

上記工程 1 で得られたアセトフェノン=チオセミカルバゾン (8.44 g, 43.7 mmol) をアセトン (170 mL) に懸濁し、ピリジン (7.1 mL, 87 mmol) および無水酢酸 (8.3 mL, 87 mmol) を加え、室温で 25 時間撹拌した。反応液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 → 1/2) で精製することにより 1-(5-アミノ-2-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ[1,3,4]チアジアゾール-3-イル)エタノン (7.67 g, 収率 75%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.12 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 6.49 (br s, 2H), 7.21-7.41 (m, 5H).

## 【0122】

## 工程 3

臭化銅 (17.1 g, 76.5 mmol) をアセトニトリル (225 mL) に溶解し、0℃で亜硝酸tert-ブチル (12.1 mL, 102 mmol) を加えた。10 分間撹拌した後、上記工程 2 で得られる 1-(5-アミノ-2-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ[1,3,4]チアジアゾール-3-イル)エタノン (15.0 g, 63.8 mmol) を加え、0℃～室温で 4.8 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 8/1 → 6/1) で精製することにより化合物 A (15.4 g, 収率 81%) を得た。

FAB-MS m/z: 299 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 7.32 (m, 3H), 7.46 (m, 2H).

## 【0123】

## 参考例 2 (化合物 B)

## 工程 1

参考例 1 の工程 1 に記載の方法に準じて、2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン (14.1 g, 66.0 mmol) およびチオセミカルバジド (6.00 g, 66.0 mmol) から 2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン (14.5 g, 収率 77%) を得た。

## 【0124】

## 工程 2

参考例 1 の工程 2 に記載の方法に準じて、上記工程 1 で得られた 2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン (1.00 g, 3.49 mmol) から N-(4-アセチル-2-アミノ-5-フェニル-4,5-ジヒドロ[1,3,4]チアジアゾール-5-イルメチル)メタンスルホンアミド (302 mg, 収率 26%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 329  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.29 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 4.04 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 7.30-7.41 (m, 5H).

## 【0125】

## 工程 3

参考例 1 の工程 3 に記載の方法に準じて、上記工程 2 で得られた N-(4-アセチル-2-アミノ-5-フェニル-4,5-ジヒドロ[1,3,4]チアジアゾール-5-イルメチル)メタンスルホンアミド (240 mg, 0.732 mmol) から化合物 B (176 mg, 収率 61%) を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 392  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.38 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.07 (dd,  $J = 6.3, 14.2$  Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J = 7.4, 14.3$  Hz, 1H), 5.15 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.26-7.44 (m, 5H).

## 【0126】

## 参考例 3 (化合物 C)

## 工程 1

参考例 2 の工程 1 で得られた 2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン (300 mg, 1.05 mmol) を THF (18 mL) に溶解し、攪拌下室温で 4-ジメチルアミノピリジン (641 mg, 5.25 mmol) および塩化ピバロイル (0.13 mL, 1.1 mmol) を滴下した。塩化ピバロイル滴下終了後、1 時間後および 2 時間後にそれぞれ塩化ピバロイル (0.065 mL, 0.53 mmol) を加え、さらに 1.6 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さを分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) で精製することにより N-[5-アミノ-3-(2,2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロ[1,3,4]チアジアゾール-2-イルメチル]メタンスルホンアミド (88 mg, 収率 22%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 371  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.34 (s, 9H), 2.96 (s, 3H), 4.06 (dd,  $J = 6.2, 13.7$  Hz, 1H), 4.19 (br s, 2H), 4.58 (dd,  $J = 7.0, 13.7$  Hz, 1H), 5.20 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.27-7.55 (m, 5H).

## 【0127】

## 工程 2

参考例 1 の工程 3 に記載の方法に準じて、上記工程 1 で得られる N-[5-アミノ-3-(2,2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロ[1,3,4]チアジアゾール-2-イルメチル]メタンスルホンアミド (180 mg, 0.486 mmol) から化合物 C (164 mg, 収率 78%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 434  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3 + CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (s, 9H), 3.03 (s, 3H), 4.08 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 5H).

## 【0128】

## 参考例 4 (化合物 22)

化合物 A (2.50 g, 8.36 mmol) をトルエン (30 mL) に溶解し、2-フルオロフェニルボラン酸 (2.34 g, 16.7 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (773 mg, 0.669 mmol) および 4 mol/L フッ化セシウム水溶液 (4.18 mL) を加え、窒素雰囲気下、100°C で 4.8 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗

浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 7/1→6/1、次いでクロロホルム/メタノール = 500/1→300/1）で精製することにより、化合物 22 (2.42 g, 収率92%)を得た。APCI-MS  $m/z$ : 315  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.43 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 7.09-7.45 (m, 6H), 7.49 (m, 2H), 7.84 (ddd,  $J$  = 1.8, 7.5, 7.7 Hz, 1H).

## 【0129】

参考例 5 (化合物 23)

参考例 4 に記載の方法に準じて、化合物 A (70 mg, 0.23 mmol)、およびフェニルボラン酸 (57 mg, 0.47 mmol) から化合物 23 (11 mg, 収率15%)を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 297  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.44 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 7.26-7.52 (m, 8H), 7.60 (m, 2H).

## 【0130】

参考例 6 (化合物 24)

参考例 4 に記載の方法に準じて、化合物 A (2.00 g, 6.68 mmol)、および3-フルオロフェニルボラン酸 (1.87 g, 13.4 mmol) から化合物 24 (1.76 g, 収率84%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 313  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.43 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 7.14 (m, 1H), 7.28-7.51 (m, 8H).

## 【0131】

参考例 7 (化合物 25)

参考例 4 に記載の方法に準じて、化合物 A (2.00 g, 6.68 mmol)、および3-クロロフェニルボラン酸 (2.09 g, 13.4 mmol) から化合物 25 (1.92 g, 収率87%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 329  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.43 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 7.28-7.50 (m, 8H), 7.69 (dd,  $J$  = 1.5, 1.6 Hz, 1H).

## 【0132】

参考例 8 (化合物 26)

参考例 4 に記載の方法に準じて、化合物 A (20 mg, 0.067 mmol)、および3-プロモフェニルボラン酸 (26.8 mg, 0.134 mmol) から化合物 26 (4.9 mg, 収率20%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 373  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.43 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 7.27-7.46 (m, 4H), 7.49-7.58 (m, 4H), 7.84 (dd,  $J$  = 1.6, 1.6 Hz, 1H).

## 【0133】

参考例 9 (化合物 27)

参考例 4 に記載の方法に準じて、化合物 A (2.00 g, 6.68 mmol)、および3-メチルフェニルボラン酸 (1.82 g, 13.4 mmol) から化合物 27 (1.73 g, 収率84%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 311  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.39 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 7.24-7.38 (m, 6H), 7.48 (m, 3H).

## 【0134】

参考例 10 (化合物 28)

参考例 4 に記載の方法に準じて、化合物 A (20 mg, 0.067 mmol)、および3-シアノフェニルボラン酸 (19.6 mg, 0.134 mmol) から化合物 28 (5.5 mg, 収率26%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 320  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.44 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 7.29-7.39 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.55 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H).

## 【0135】

参考例 11 (化合物 29)

参考例 4 に記載の方法に準じて、化合物 A (20 mg, 0.067 mmol)、および3,4-ジフルオロフェニルボラン酸 (21.1 mg, 0.134 mmol) から化合物 29 (8.4 mg, 収率38%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 331  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.42 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 7.19 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 4H), 7.48 (m, 2H), 7.56 (m, 1H).

## 【0136】

参考例 12 (化合物 30)

参考例 4 に記載の方法に準じて、化合物 A (20 mg, 0.067 mmol)、および 3,5-ジフルオロフェニルボラン酸 (21.1 mg, 0.134 mmol) から化合物 30 (9.9 mg, 収率 45%) を得た。  
APCI-MS  $m/z$ : 331  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.42 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 6.88 (m, 1H), 7.18, (m, 2H), 7.28-7.39 (m, 3H), 7.47 (m, 2H).

【0137】

参考例 13 (化合物 31)

参考例 4 に記載の方法に準じて、化合物 A (20 mg, 0.067 mmol)、および 2,4-ジフルオロフェニルボラン酸 (21.1 mg, 0.134 mmol) から化合物 31 (9.1 mg, 収率 41%) を得た。  
APCI-MS  $m/z$ : 331  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.41 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.86 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.26-7.39 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.83 (m, 1H).

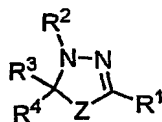
## 【書類名】要約書

## 【要約】

【課題】 チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する細胞増殖に関わる疾患、例えば腫瘍、再狭窄、心肥大、免疫疾患などの治療および／または予防剤を提供すること。また、上記の細胞増殖に関わる疾患の治療に有用なチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供すること。

【解決手段】 一般式 (I)

【化 1】



(I)

(式中、Zは硫黄原子などを表し、R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキニルなどを表し、R<sup>2</sup>は水素原子などを表し、R<sup>3</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキルなどを表し、R<sup>4</sup>は置換もしくは非置換のアリールなどを表す) で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤など提供する。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 3 5 1 8 7 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 1 0 2 9 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 6 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号

氏 名

協和醗酵工業株式会社

特願 2 0 0 3 - 3 5 1 8 7 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 5 2 0 1 ]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 1 4 日
[変更理由]	新規登録
住 所	神奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地
氏 名	富士写真フイルム株式会社